

Received: 2012.10.26
Accepted: 2013.03.14
Published: 2013.04.15

Zaburzenia kontroli nerwowej przewodu pokarmowego i ból trzewny w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Neural control disturbances of the gastrointestinal tract and visceral pain in inflammatory bowel diseases

Katarzyna Ciesielczyk, Piotr J. Thor

Katedra Patofizjologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Streszczenie

Nieswoiste zapalne choroby jelit (NZJ) są chorobami przewlekłymi o złożonej etiologii obejmującej czynniki środowiska, predyspozycje genetyczne, dysbiozę mikroflory oraz nieprawidłowości odpowiedzi immunologicznej. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obserwujemy zaburzenia czynności wydzielniczej i motoryki przewodu pokarmowego oraz czucia trzewnego; towarzyszą im także powikłania jelitowe i pozajelitowe. Ogólnoustrojowa reakcja zapalna zaburza kontrolę neurologiczną osi mózgowo-jelitowej, która moduluje współdziałanie autonomicznego układu nerwowego (AUN) z jelitowym układem nerwowym (ENS) oraz układem immunologicznym jelita (GALT). W przewlekłym stanie zapalnym neuropatia jelitowa upośledza perystaltykę i sekrecję jelitową oraz jest przyczyną przykrych dolegliwości dla pacjenta. Mediatory zapalenia pobudzają receptory bólowe, a wzmożona aktywacja układu nocyceptywnego generuje nadwrażliwość trzewną przez sensytyzację ośrodkową i obwodową. Ból trzewny ma charakter przewlekły i negatywnie wpływa na przebieg choroby i na jakość życia pacjenta. Rosnąca wiedza na temat dysfunkcji kontroli neurologicznej jelita oraz nieprawidłowości odpowiedzi immunologicznej umożliwi planowanie prawidłowego leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Słowa kluczowe:

nieswoiste choroby zapalne jelit • ból • nadwrażliwość trzewna

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal inflammatory condition, the etiology of which is composed of factors such as the environment, genetic predisposition, gut dysbiosis and inadequate immune response. The pathologic findings in Crohn's disease and ulcerative colitis are related to dysfunction of gastrointestinal secretion and motility and also disturbed visceral sensory function, with accompanying intestinal and parenteral complications. The systemic inflammatory response affects neurological control via the gut-brain axis, which modulates the cooperation of the autonomic nervous system (ANS), enteric nervous system (ENS) and gut-associated lymphoid tissue (GALT). In chronic inflammation the intestinal neuropathy disrupts peristalsis and intestinal secretion as well as causing unpleasant symptoms of the patients. Pain receptors are stimulated by inflammatory mediators, and due to the intensified activation of the nociceptive system visceral hypersensitivity through central and peripheral sensitization is generated. Chronic visceral pain negatively influences the course of disease and the quality of the

Keywords:	patient's life. The growing knowledge about the neurological control dysfunction of the intestine and immune system dysregulation could provide proper directives for treatment of inflammatory bowel diseases.
Keywords:	inflammatory bowel disease • pain • visceral hypersensitivity
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1044747
Word count:	3883
Tables:	–
Figures:	3
References:	82

Adres autorki: dr n.med. Katarzyna Ciesielczyk, Katedra Patofizjologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Czysa 18, 31-121 Kraków; e-mail: katarzyna.ciesielczyk@uj.edu.pl

Wykaz skrótów: **5-HT** - serotonina, **BDNF** - czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotropic factor), **CGRP** - peptyd pochodny genu kalcytoniny (calcitonin gene-related peptide), **ChLC** - choroba Leśniowskiego i Crohna, **DRG** - zwoje korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych (dorsal root ganglion), **EC** - komórki enterochromafinowe (enterochromaffin cells), **ENS** - enteryczny/jelitowy układ nerwowy (enteric nervous system), **GALT** - układ immunologiczny jelita (gut-associated lymphoid tissue), **HPA** - oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal axis), **ICC** - komórki śródmiąższowe Cajala (interstitial cells of Cajal), **NF-κB** - czynnik jądrowy κB (nuclear factor kappaB), **NGF** - czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor), **NPY** - neuropeptyd Y, **NZJ** - nieswoiste zapalne choroby jelit, **PDGF** - płytkopodobny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor), **SP** - substancja P, **WZJG** - wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

WPROWADZENIE

Nieswoiste zapalne choroby jelit- NZJ (inflammatory bowel disease-IBD) są coraz częstszym problemem w praktyce klinicznej. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - WZJG (ulcerative colitis - UC) oraz choroba Leśniowskiego i Crohna - ChLC (Crohn's disease - CD) to schorzenia o przewlekłym przebiegu z okresami zaostrzeń i remisji oraz złożonej, wieloczynnikowej, nie do końca poznanej patogenecie. Zróżnicowany proces chorobowy i zmienny obraz kliniczny sprawiają trudności diagnostyczne, mimo zastosowania wielu wyspecjalizowanych badań. Ustalenie rozpoznania NZJ opiera się na obserwacji objawów klinicznych, analizie wyników laboratoryjnych, serologicznych i radiologicznych oraz badaniach endoskopowych z oceną histopatologiczną, które są warunkiem koniecznym do ostatecznego rozpoznania. Mimo to, część przypadków zostaje niejednoznacznie (*indeterminate colitis*) lub nieprawidłowo zdiagnozowanych, co uniemożliwia podjęcie właściwego i efektywnego leczenia [27]. Choroby te stanowią problem interdyscyplinarny, ze względu na występowanie powikłań jelitowych oraz pozajelitowych, pojawiających się z różnym nasileniem i różną częstością u prawie 30% pacjentów. Niepokojące jest także wysokie ryzyko rozwoju raka jelita u pacjentów z NZJ oraz wzrost zachorowalności u pacjentów w wieku dziecięcym [56].

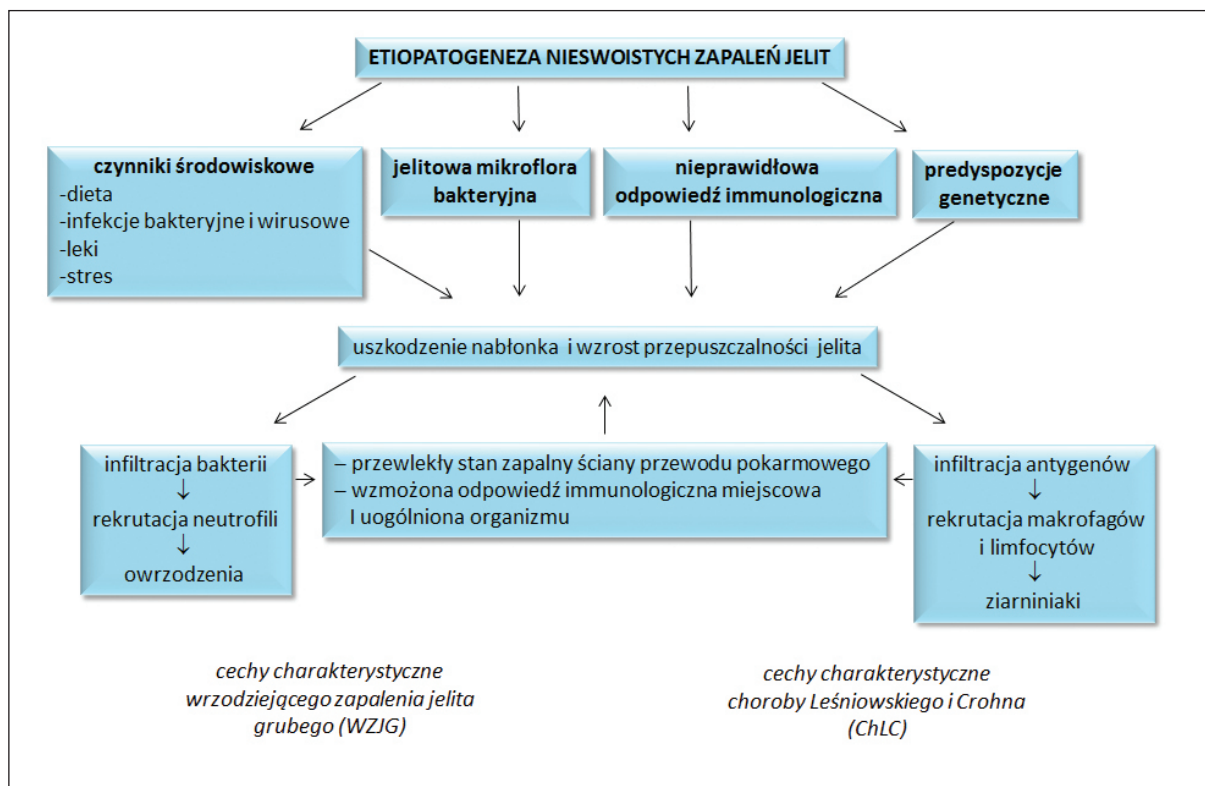
Najczęstszym powikłaniem WZJG jest polipowatość zapalna - na skutek uszkodzenia błony śluzowej, ostre rozdęcie

określony oraz rak jelita grubego. Powikłania pozajelitowe, pojawiające się głównie w okresach zaostrzeń, to zapalenie dużych stawów, zapalenie tęczówki, rumień guzowaty. Podobnie w przebiegu ChLC także obserwujemy powikłania wątrobowo-żółciowe, reumatologiczne, dermatologiczne, oczne oraz powikłania układu kostnego (osteopenia) i układu naczyniowego (zakrzepica żylna). Mogą również wystąpić: kamica żółciowa, palce pałeczkowate (u pacjentów z ciężkim rzutem choroby), czy kamica moczowa.

ETIOPATOGENEZA

Znaczny wzrost zachorowalności na nieswoiste choroby zapalne jelit spowodował rozwój różnorodnych hipotez wyjaśniających patomechanizm przebiegu procesu chorobowego. Brane są pod uwagę: infekcje, toksyny, zaburzenia psychogeniczne, deficyty składników odżywczych w diecie, alergię na pyłki kwiatowe oraz alergię pokarmową, urazy podbrzusza, zaburzenia układu krążenia i układu limfatycznego, zaburzenia enzymatyczne oraz nieprawidłowe reagowanie układu immunologicznego (ryc. 1). Jednak głównymi kierunkami intensywnych badań są predyspozycje genetyczne, nieprawidłowości flory bakteryjnej oraz zaburzenia układu immunologicznego.

Zaawansowane badania dotyczące prawdopodobnego umiejscowienia genów w obrębie licznych chromosomów w genotypie człowieka wskazują, że u 5-10%



Ryc. 1. Etiopatogeneza nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ)

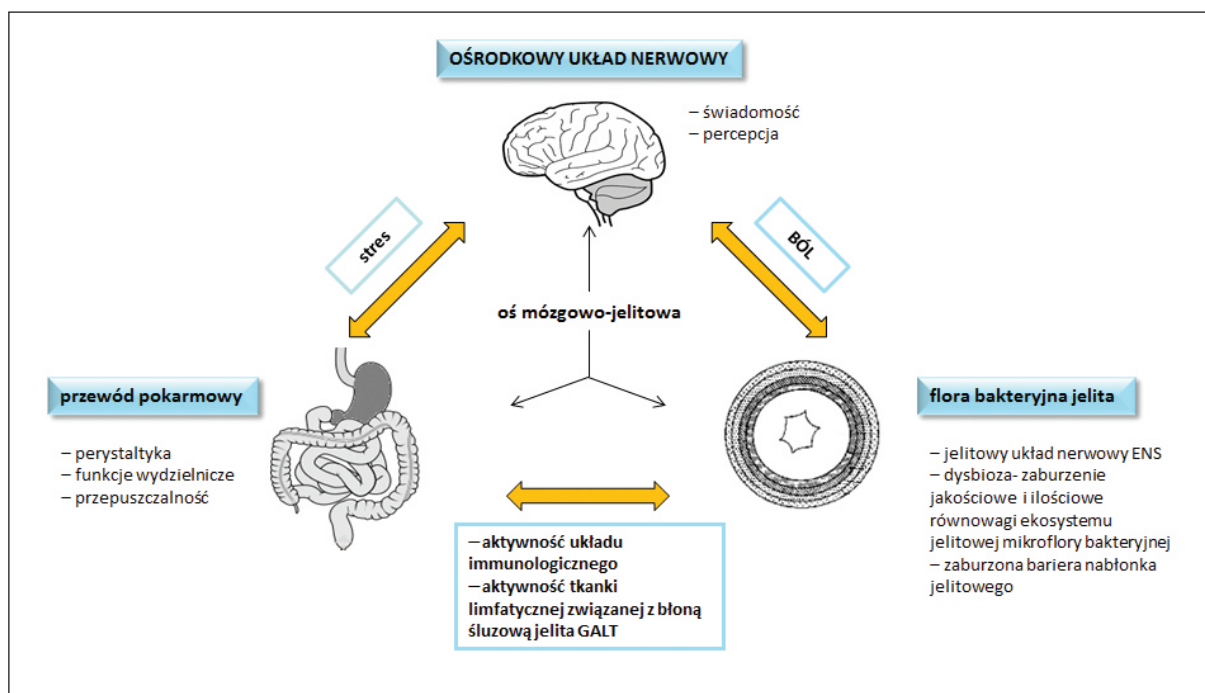
przypadków udział w patogenezie może mieć podatność genetyczna, o czym świadczy m.in. rodzinne występowanie NZJ [1]. Istotne w tym kontekście są m.in. geny: regulujące rozpoznawanie bakterii i ich produktów (Tr1-4, NOD2/CARD15), utrzymujące bakterie jelitowe zapewniające integralność bariery nabłonka jelita (DLG5), kontrolujące proces autofagocytozy eliminującej bakterie patogenne z organizmu (ATG16L1, IRGM) oraz regulujące nabytą odporność immunologiczną (IL-23R) [36,37].

Błona śluzowa przewodu pokarmowego jest miejscem kontaktu organizmu ze środowiskiem zewnętrznym, narażona jest na interakcję z mikroorganizmami, czynnikami chorobotwórczymi i patogennymi. W jej obrębie znajdują się komórki układu odpornościowego, w tym liczne limfocyty T i B oraz mniej liczne makrofagi, komórki tuczne, granulocyty i komórki plazmatyczne wytwarzające przeciwciała. Wśród przeciwciał szczególną rolę odgrywają wydzielnicze IgA (secretory sIgA) o działaniu ochronnym przeciw antygenom pokarmowym oraz neutralizującym toksyny bakteryjne i wirusy [71]. Zaburzona immunoregulacja ma bezsporny udział w patogenezie chorób zapalnych jelit. Najnowsze badania komórek, szlaków przewodzenia, mediatorów i cytokin mają na celu zlokalizowanie najważniejszych dla rozwoju choroby anomalii odpowiedzi immunologicznej. Uważa się, że znaczącą rolę w patogenezie odgrywa zakłócenie równowagi między cytokinami prozapalnymi a cytokinami przeciwzapalnymi [61]. Cytokiny pobu-

dżają uwalnianie czynników wzrostu i czynników chemotaktycznych, a tym samym indukują migrację komórek żernych do śluzówki jelita i podtrzymują miejscowy proces zapalny.

Mikroflora jelitowa oraz produkty fermentacji bakteryjnej warunkują prawidłową pracę układu pokarmowego i immunologicznego oraz są odpowiedzialne za gospodarkę metaboliczną organizmu [65]. Wyróżniamy populację bakterii bytujących w świetle jelita, która jest odpowiedzialna za regulację szlaków metabolicznych oraz populację bakterii związanych z błoną śluzową jelita, odpowiedzialną za aktywację układu immunologicznego oraz wspólne oddziaływanie z włóknami wypustek nerwowych w ścianie jelita. Bakterie jelitowe aktywują limfocyty B do wytwarzania przeciwciał IgA i IgM oraz limfocyty T do wytwarzania mediatorów reakcji zapalnych, hamują limfocyty T odpowiedzialne za powstawanie alergii, pobudzają działanie makrofagów i komórek NK oraz uszczelniają barierę jelitową.

Infekcja w przebiegu NZJ prowadzi do zaburzeń ekosystemu mikroflory przewodu pokarmowego – dysbiozy – ilościowej i jakościowej, gdzie szczególnie znaczenie mają szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus* [47], a także bakterie beztlenowe z rodzaju *Bacteroides* czy *Clostridium*, które wytwarzają enterotoksyny i mają własności proteolityczne, co zwiększa przepuszczalność jelita [67]. Dochodzi do przrostu bakteriami beztlenowymi oraz Gram-ujemnymi, a także zmniejszenia liczby bakterii



Ryc. 2. Oś mózgowo-jelitowa w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit

gatunków *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a to sprzyja kolonizacji nabłonka jelitowego przez bakterie patogenne.

Przedstawione czynniki to istotne składowe etiologii chorób zapalnych jelit. Jednak nagły wzrost diagnozowanych przypadków sugeruje, że to czynniki środowiskowe i żywieniowe, prawdopodobnie bardziej niż wszystkie inne, mogą się przyczyniać do wystąpienia lub zaostrzenia choroby. Przemawiają za tym badania wskazujące na wzrost zachorowalności u imigrantów do krajów wysoko rozwiniętych [70] oraz częstsze występowania chorób w dużych miastach niż na wsi [68]. Nawet uwzględniając wzrost zapadalności na NZJ z powodu predyspozycji genetycznych, czy tendencji etnicznych, należy zauważyć, że osoby te dzielą także czynniki środowiska, takie jak: podobny styl życia i dietę. Głównymi czynnikami wydają się tu: zmiana sposobu odżywiania, żywność silnie przetworzona i dieta ubogoresztkowa. Zwrócenie uwagi na ten aspekt może być elementem wdrożenia leczenia przyczynowego.

KONTROLA NERWOWA I IMMUNOLOGICZNA PRZEWODU POKARMOWEGO

W przebiegu NZJ obserwuje się zaburzenia czynności wydzielniczej i motoryki przewodu pokarmowego oraz czucia trzewnego. Neurologiczna kontrola przewodu pokarmowego oparta jest na dwukierunkowej komunikacji między ośrodkowym układem nerwowym a jelitowym układem nerwowym tzw. oś mózgowo-jelitowa (brain-gut axis) [51] (ryc. 2). Unerwienie autonomiczne charakteryzuje się niezależnością od świadomości i obejmuje komponenty: współczulne, przywspółczulne, enteryczne – działające przez lokalne krótkie łuki odruchowe i trzew-

no-czuciowe – do której należą receptory trzewne (nocyceptory) oraz ich włókna aferentne i neurony czuciowe, stanowiące drogi odruchów autonomicznych, autonomiczno-somatycznych i aksonalnych. Wewnętrzny/enteryczny układ nerwowy (enteric nervous system - ENS) nazywany „mózgiem jelitowym” uczestniczy w regulacji aktywności przewodu pokarmowego, wpływa bezpośrednio na mięśnie, naczynia i błonę śluzową [81]. ENS tworzą sploty Meissnera (podśluzówkowe) regulujące czynności wydzielnicze komórek błony śluzowej, resorpcję i śluzówkowy przepływ krwi oraz sploty Auerbacha (śródmięśniowe) kontrolujące motorykę mięśni gładkich. Włóknom autonomicznym towarzyszą włókna wiscerosensoryczne, których komórki macierzyste leżą w zwojach międzykręgowych, a także w zwojach czuciowych obu nerwów błędnych [63]. U pacjentów z WZJG i ChLC analiza biopsji i nowoczesne techniki obrazowania wskazują na nieprawidłowości strukturalne i morfologiczne ENS o charakterze neurodegeneracyjnym, w postaci przerostu lub rozrostu w pęczkach i zwojach nerwowych, komórek glejowych [23], jak i wzmożoną aktywność głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC klasy II [26,74]. Badania endoskopowe tkanek jelitowych przedstawiają nagromadzenie komórek tucznych i neutrofilów w błonie śluzowej, z towarzyszącym uszkodzeniem zwojów nerwowych i komórek enterochromafinowych (enterochromaffin cells - EC), wydzielających serotoninę (5-HT) [45].

Jelitowy system nerwowy przekazuje pobudzenie (impulsy) do gruczołów wydzielniczych, mięśni i błon surowiczych. Neuroprzekaźnikami w ENS są drobnocząsteczkowe szybko działające (acetylocholina i aminy katecholowe - NA, DA, 5-HT) oraz neuropeptydy wielkocząsteczkowe o wol-

niejszym działaniu: neuropeptydy opioidowe (enkefaliny, dynorfiny, endorfiny) i neuropeptydy nieopiodowe, do których zalicza się neuropeptydy związane z czuciem (substancja P (SP), CGRP, cholecystokinina, galanina), a także substancje gazowe (NO) [82].

Funkcję rozrusznikową pełnią m.in. komórki śródmiąższowe Cajala (interstitial cells of Cajal - ICC), które pobudzają komórki mięśni gładkich jelita, generując aktywność elektryczną typu fal wolnych, co umożliwia skoordynowany skurcz mięśniówki przewodu pokarmowego [29]. Podstawowy rytm elektryczny (basic electric rhythm - BER), wywołany w komórkach mięśniowych warstwy podłużnej, przechodzi na obwód indukując prądy elektrotoneczne w warstwie okrężnej błony mięśniowej. Siła skurczu zależy od amplitudy i liczby potencjałów czynnościowych oraz jest wynikiem chwilowego zwiększenia przewodności błony komórek mięśniowych dla jonów Ca^{2+} i w mniejszym stopniu dla Na^{+} . Ścisły związek ze skurczami perystaltycznymi ma aktywność w postaci potencjałów iglicowych (electrical response activity - ERA), występująca w fazie depolaryzacji. Falam BER towarzyszą zsynchronizowane fale skurczów mięśniowych tworząc tzw. wędrujący kompleks motoryczny (migrating myoelectric complex - MMC), rozchodzący się cyklicznie od żołądka do jelita cienkiego [32].

Neurony splotów jelitowych otoczone są komórkami glejowymi, które działają jako ośrodki lokalnych odruchów, integrując wzorce ruchowe przewodu pokarmowego, wydzielanie gruczołów trawiennych, lokalne zmiany przepływu krwi, wchłanianie, a także wydzielanie śluzu i soku jelitowego [28]. W regulacji tych procesów ENS współdziała z układem immunologicznym jelita (gut-associated lymphoid tissue - GALT), który zapewnia silną miejscową ochronę błony śluzowej jelita i jest ściśle związany z ogólnoustrojowym układem obrony humoralnej błon śluzowych (mucosa-associated lymphoid tissue - MALT) [12]. Jelitowe neuropeptydy ENS działają m.in. na receptory w komórkach kępek Peyera i limfocytach znajdujących się w błonie właściwej (lamina propria). W skład GALT wchodzi ponad 70% komórek limfatycznych całego układu odpornościowego; stanowią one pierwszą linię obrony organizmu przed szkodliwymi czynnikami oraz mają podstawowe znaczenie w rozwoju prawidłowej odpowiedzi immunologicznej na antygeny zewnętrzne. Odpowiedź sekrecyjna i motoryczna przewodu pokarmowego, wyzwalana przez bezpośrednią komunikację między układem immunologicznym a ENS, zależy od swoistych antygenów np. pasożytów, pokarmu i toksyn bakteryjnych. Żywność wysoko przetworzona zawiera konserwanty oraz nieorganiczne mikrocząsteczki, które z lipopolisacharydami ścian bakteryjnych tworzą cząsteczki o właściwościach antygenowych, modulujących miejscową i układową odpowiedź immunologiczną [9].

Obwodowe zakończenia nerwowe są umiejscowione w poszczególnych warstwach ściany przewodu pokarmowego: włókna współczulne w błonie surowiczej i mięśniowej, włókna przywspółczulne w obrębie błony ślu-

zowej [33]. Wewnętrzne pierwotne neurony wstępujące (intrinsic primary afferent neurons - IPANs) przewodzą odruchy pod wpływem bodźców ze światła przewodu pokarmowego, takie jak wzrost ciśnienia, zmiana pH, obecność składników pokarmowych [66]. Receptory pobudzone przez swoje czynniki wyzwalające uruchamiają drogi aferentne, które przekazują wrażenia: uczucie głodu, nudności czy rozciągania odbytnicy i pęcherza moczowego oraz przewodzą ból trzewny. Infekcja jelitowa i zaburzenie mikroflory jelitowej prowadzą do przewlekłej reakcji zapalnej, co powoduje utratę integralności błony śluzowej jelit i przepuszczalność dla antygenów, bakterii i toksyn. Wywołuje to zaburzenia autonomicznego układu nerwowego, pobudzenie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz zmiany mechanizmów modulujących odczuwanie bólu (ryc. 3).

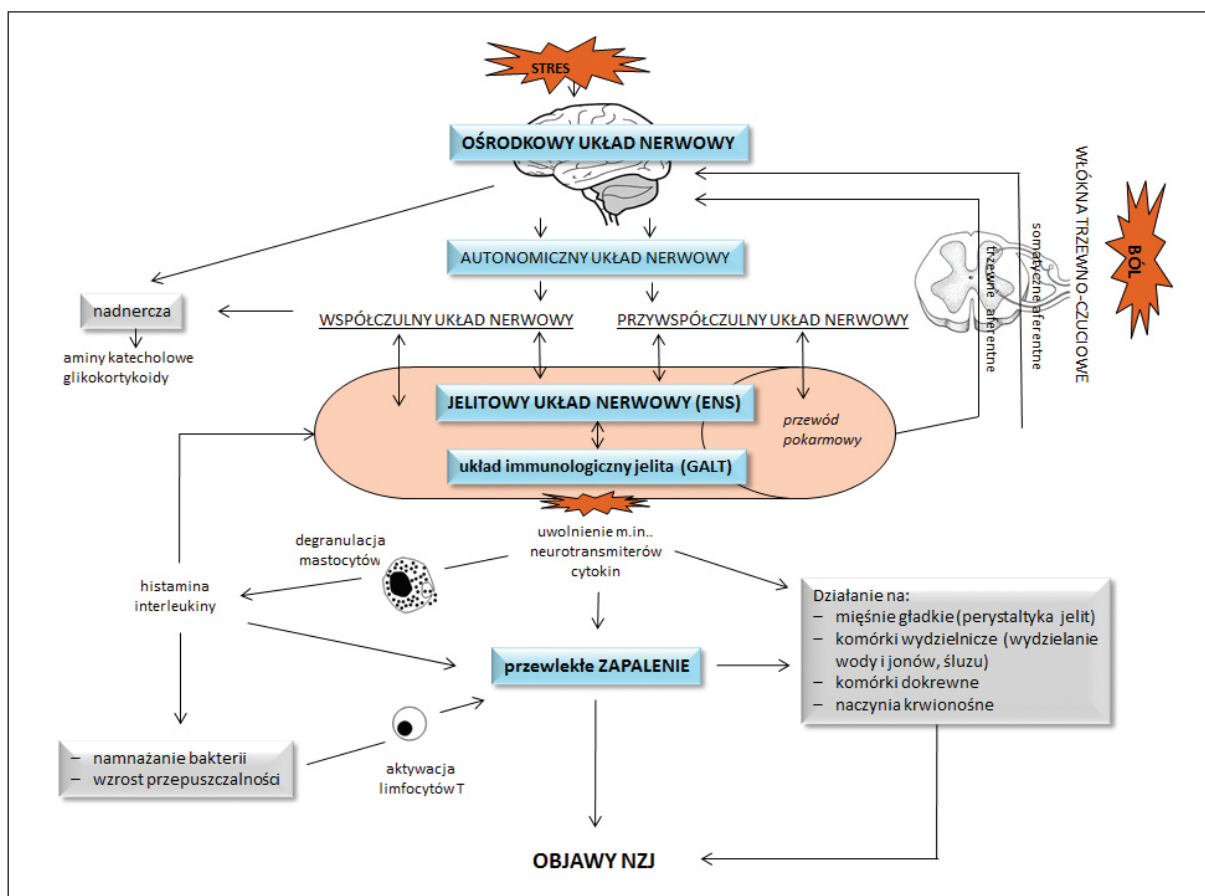
Neuropatia unerwienia jelitowego, spowodowana przewlekłym stanem zapalnym, prowadzi do nieprawidłowości funkcjonowania neuronów, zaburzeń motoryki i sekrecji w przewodzie pokarmowym i jest przyczyną przykrych dla pacjenta dolegliwości. Zmiany morfologiczne i molekularne mogą obejmować wiele modyfikacji, takich jak: zanik komórek zwojowych, degenerację i apoptozę neuronów, dysplazję i hiperplazję włókien cholinergicznymi i adrenergicznymi, zaburzenia funkcjonowania mitochondriów i metabolizmu komórkowego, a także zakłócenia działania neuropeptydów i liczby receptorów [16,73].

Kryteria diagnostyczne, prowadzące do rozpoznania zaburzeń neurostruktury, obejmują wykrycie określonych przeciwciał onkoneuronalnych typu anti-Hu (anti-neuronal nuclear antibody 1 - ANNA-1) i anti-Yo (anti-Purkinje cell antibody - 1 PCA-1) oraz przeciwciał dla receptorów neuropeptydów i kanałów jonowych [17]. Obserwacje doświadczalne wskazują, że w przewlekłym stanie zapalnym zdegenerowane enteryczne komórki glejowe wchodzi w interakcję z mediatorami i odpowiadają za progresję i zaostrzenie stanu zapalnego [3].

BOŁ I NADWRAŻLIWOŚĆ TRZEWNA W NIESWOISTYCH CHOROBACH ZAPALNYCH JELIT

Nadwrażliwość trzewną w przebiegu NZJ, charakteryzowaną jako doznania bólowe w części brzusznej, podbrzuszu i okolicy odbytu, zgłasza 50%-70% chorych w zaostrzonej fazie choroby [30]. Pacjenci w klinicznie, a nawet endoskopowo stwierdzonej remisji prawie w 20% przypadków nadal zgłaszają uciążliwe dolegliwości bólowe [6]. Ból trzewny ma charakter przewlekły, jest rozlany i trudny do umiejscowienia, rzutuje na dermatomy skórne, a towarzyszą mu objawy pobudzonego układu współczulnego, takie jak: nudności, wymioty, zlewne poty, zmiany ciśnienia tętniczego krwi i niepokój.

Nadwrażliwość generuje się wtórnie do aktywacji w błonie śluzowej czynników i elementów układu immunologicznego, co dodatkowo wspomagane jest przez zaburzenia mikroflory jelitowej i powoduje przewlekły stan zapalny [20].



Ryc. 3. Relacja między unerwieniem przewodu pokarmowego a układem immunologicznym w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit (wyjaśnienie przedstawionych zależności w tekście)

Odpowiedź na odczyn zapalny w tkankach otaczających struktury nerwowe jest traktowany jako sygnał alarmowy, gdzie czynnik uszkodzający, wyrażający się bólem, daje początek zmianom, zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W uszkodzonych tkankach dochodzi do aktywacji enzymów proteolitycznych - kalikrein, które odczepiają aktywne polipeptydy - kininy od białek tkankowych - kininogenów, które następnie depolaryzują nagie zakończenia nerwowe i wywołują dośrodkowe salwy impulsów nerwowych.

Informację nocyceptywną przewodzą głównie włókna współczulne [55], a liczne badania potwierdzają, że włókna aferentne nerwu błędnego z narządów klatki piersiowej i trzewi także uczestniczą w przewodzeniu bólu trzewnego [25,31]. Aktywowane włókna aferentne nerwu błędnego przekazują pobudzenie do jądra pasma samotnego (nucleus tractus solitarius - NTS) i pola najdalszego (area postrema - AP), a następnie poprzez interneurony do kompleksu jąder grzbietowych, natomiast w grzbietowym jądrze ruchowym nerwu błędnego rozpoczyna się większość włókien eferentnych [4]. W procesie zapalnym unerwienie błędne reaguje poprzez aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) [34], pobudzenie odruchów vago-vagalnych,

a także poprzez uwalnianie mediatorów przeciwzapalnych [52]. W eksperymentalnej wagotomii przerwanie działania przeciwzapalnego i działania hamującego układu przywspółczulnego na układ współczulny powoduje wzmoczoną hiperalgezę [77,13].

Receptory bólowe są umiejscowione w zakończeniach włókien nerwowych pośredniczących w przekazywaniu informacji nocyceptywnych, czyli niezmielinizowanych włókienach C (średnica 0,25-1,5 μm , szybkość przewodzenia 0,5-2,0 m/s) oraz cienko zmielinizowanych włókienach A (średnica 1-5 μm , szybkość przewodzenia 30-100 m/s). Ból inicjuje segmentarną i ponadsegmentarną odpowiedź OUN, która pomaga utrzymać homeostazę w okresie rozwoju procesu patologicznego. Aferentne włókna trzewne wraz z aferentnymi włóknami somatycznymi tworzą sprzężenie trzewno-somatyczne na poziomie korzeni tylnych w istocie szarej rdzenia kręgowego, co odpowiada za proces rzutowania bólu na odpowiednie segmenty unerwienia czuciowego skóry [11]. Neuroprzekaznikami w obrębie włókien aferentnych trzewnych są SP, peptyd pochodny genu kalcytoniny (calcitonin gene-related peptide - CGRP), a także kotransmitery układu współczulnego: neuropeptyd Y (NPY), somatostatyna oraz układu przywspółczulnego wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP).

W przebiegu choroby zapalnej jelit obserwujemy pierwotną aktywację układu nocyceptywnego w odpowiedzi na reakcję zapalną. Mediatory zapalenia poprzez neurony drugorzędowe (interneurony i motoneurony) aktywują receptory o wysokim progu wrażliwości wcześniej nieaktywne tzw. „nieme” [8]. W utrzymaniu bólu - wtórna aktywacja - biorą udział neurony rdzeniowe swoiste nocyceptywne (nociceptive specific - NS) oraz nieswoiste neurony konwergencyjne (wide dynamic range - WDR). Powoduje to powstanie tzw. zjawiska wzmacniania (wind up) polegającego na wystąpieniu przedłużonej i wygórowanej odpowiedzi bólowej na powtarzający się niewielki bodziec drażniący [40]. Mediatory stanu zapalnego przez stałe drażnienie obniżają próg pobudzenia nocyceptorów, powstaje nadpobudliwość i sensytyzacja ośrodkowa, w której biorą udział receptory glutaminianowe typu NMDA [78] oraz receptory neurokinin aktywowane przez substancję P, co objawia się także zwiększoną immunoreaktywnością SP w płynie mózgowo-rdzeniowym. W procesie powstawania nadwrażliwości bodźce bólowe aktywują także komórki mikrogleju oraz astrocyty, które wydzielają substancje czynne (cytokiny, tlenek azotu, prostaglandyny i ATP), powodując uwrażliwienie rogów tylnych rdzenia kręgowego na bodźce podprogowe i nieswoiste [76].

Zmiany neuroplastyczne przy wzmożonej transmisji informacji bólowej powodują wzmocnienie nadwrażliwości: kolejne bodźce wywołują reakcję o niewspółmiernie dużej sile do wywołującej ją obwodowo stymulacji nocyceptywnej [19]. W konsekwencji oprócz nadwrażliwości trzewnej zachodzi obwodowe uwrażliwienie somatyczne, a w fazie przewlekłej zmiany dotyczą także OUN [7]. Nadwrażliwość może mieć postać alodynii, gdy wcześniej bezbolesny bodziec powoduje nieprzyjemne doznania lub hiperalgezji, gdy bolesny bodziec powoduje niewspółmiernie nasiloną reakcję bólową [62].

Informacja nocyceptywna przewodzona jest do zwoju korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych (dorsal root ganglion - DRG). Uwolnione neuroprzekazniki: aminokwasy pobudzające, SP, neurokininy A oraz inne peptydy, przekazują informację do synaps tworzonych przez ośrodkowe zakończenia neuronu nocyceptorowego w rogu tylnym rdzenia kręgowego. Zwoje trójdzielne oraz zwoje rdzeniowe zawierają ciała komórek nocyceptorowych, które za pomocą włókien Aδ oraz włókien C przekazują pobudzenia do rogów grzbietowych rdzenia kręgowego, skąd dalej informacja jest przekazywana do wzgórz i kory mózgu. Z rogu tylnego rdzenia kręgowego informacja nocyceptywna przekazywana jest drogami w obrębie przedniobocznego kwadrantu istoty białej rdzenia kręgowego i w sznurach tylnych (boczną drogą rdzeniowo-wzgórzową, przyśrodkową drogą rdzeniowo-wzgórzową, drogą rdzeniowo-śródmózgowiową i rdzeniowo-siatkowatą) do OUN, gdzie następuje percepcja wywołując afektywną i emocjonalną reakcję organizmu na ból. Istotną rolę ośrodka bólowego w mózgu pełni substancja szara okołowodociągowa (periaqueductal Gray - PAG) oraz brzuszno-dogłowa część rdzenia prze-

dłużonego (rostral ventromedial medulla - RVM), które otrzymują informacje z dróg wstępujących przewodzących ból w rdzeniu kręgowym oraz z układu limbicznego. Reakcją na pobudzenie układu limbicznego jest uwalnianie kortykoliberyny (CRF), która pobudza miejsce sinawe, co może nasilać motorykę przewodu pokarmowego i odczuwanie bólu [53].

Szczegółowe badania psychologiczne sugerują, że wymiar emocjonalny ma szczególne znaczenie w nadwrażliwości trzewnej, a ból i lęk przed bólem stanowią obciążenie w życiu codziennym i obniżają jakość życia pacjentów z NZJ [44]. Stres fizyczny i psychiczny silnie koreluje z rozwojem nadwrażliwości trzewnej poprzez zmianę funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej i zaburzenia transferu informacji między OUN a ENS, co potwierdziły badania na modelach zapalnych trzustki czy też niedotlenienia [2].

Proces bólowy możemy rozpatrywać na poziomie centralnym w sferze biologicznej, jako procesy fizjologiczne układu nerwowego oraz na poziomie peryferyjnym w postaci odpowiedzi układu wydzielniczego, immunologicznego i autonomicznego [49], a także w sferze psychologicznej, gdzie na różnych poziomach procesy oceny poznawczej i reakcje emocjonalne na sytuację bólową modyfikują odpowiedź fizjologiczną zarówno centralną, jak i peryferyjną. W tym podejściu ból jest rozumiany nie tylko jako wynik uszkodzenia tkanki, ale także jako subiektywne doświadczenie poznawcze.

Zasadnicze znaczenie w generowaniu nadwrażliwości ośrodkowej mają mechanizmy molekularne. W stanie zapalnym obserwujemy nadmierną infiltrację komórek immunokompetentnych z aktywacją komórek tucznych (mastocytów), makrofagów i limfocytów T, a głównie T-pomocniczych (Th) o fenotypie CD4⁺, wytwarzających zwiększone ilości cytokin. Dochodzi do uruchomienia kaskady kwasu arachidonowego z uwolnieniem mediatorów procesu zapalnego: prostaglandyn, leukotrienów, tromboksanu, wolnych rodników. W WZJG dominuje subpopulacja Th2 wytwarzających interleukiny IL-4, -5, -6, -10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał. Natomiast w ChLC przeważają komórki Th1 i odpowiedź typu komórkowego zależna od cytokin IL-2, TNF- α , IFN- γ [54].

Przewlekłe, nawracające stany zapalne doprowadzają do włóknienia i destrukcji ściany jelita; towarzyszy temu zwiększone stężenie cytokin prozapalnych w obrębie błon śluzowych i w krążeniu obwodowym, wywołujących podwyższenie temperatury ciała czy zwiększających wytwarzanie białek ostrej fazy, których wartość koreluje bezpośrednio ze stopniem nasilenia dolegliwości bólowych [5]. Eikozanoidy, 5-HT, bradykinina, ATP/ADP, neurotrofyny, cytokiny i chemokiny uczestniczą w patogenezie obwodowego, jak i ośrodkowego bólu neuropatycznego. Mediatory zapalenia poprzez swoiste receptory aktywują kinazę proteinową A i C, która w procesie fosforylacji doprowadza do zmian przepuszczalności w obrębie kanałów

Na/K/Ca w błonie komórkowej, co powoduje obniżenie progu pobudliwości nocyceptorów.

Przedmiotem szczegółowych badań są m.in. cytokiny prozapalne, takie jak: IL-1 i IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor alpha – TNF- α), które w doświadczalnych modelach zwierzęcych prowokują wystąpienie bólu neuropatycznego, a w eksperymentalnym rozciągnięciu okrężnicy wykazano ich zwiększoną ekspresję w mózgu [18,22]. Interleukiny te wytwarzane są przez stymulowane makrofagi/monocyty, komórki Th2, komórki tuczne oraz komórki Schwanna w obwodowym układzie nerwowym i komórkach mikrogleju w OUN [41]. IL-1 β inicjuje i nasila proces zapalny w jelicie grubym, wzmacnia uwalnianie histaminy i przepuszczalność śródbłonnków naczyń, stymuluje wytwarzanie płytkopodobnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor – PDGF), a także pobudza i moduluje transmisję w neuronach czuciowych przez zwiększenie wydzielania SP oraz CGRP.

TNF- α bierze udział w przekazywaniu sygnałów w procesie apoptozy, poprzez aktywację szlaku czynnika jądrowego κ B (nuclear factor kappaB – NF- κ B), a także w metabolizmie komórkowym i reakcjach fibrynolitycznych. TNF- α wywiera wpływ hiperalgetyczny, działając bezpośrednio na nocyceptory oraz pośrednio indukując syntezę m.in. bradykininy oraz eikozanoidów, czyli wtórnych mediatorów: leukotrienu B4 i prostaglandyn. Leukotrieny są czynnikami chemotaktycznymi neutrofilów i stymulują ich degranulację oraz zwiększają adhezję leukocytów. Prostaglandyny zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych, rozszerzają naczynia, stymulują perystaltykę jelit i pobudzają sekrecję jelitową [75].

Aktywacja makrofagów nasila uwalnianie omówionych cytokin prozapalnych, a także pobudza wzrost ekspresji genów np. cyklooksygenazy 2 (COX-2), oksydazy NAD(P)H i indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS), których produkty za pośrednictwem prostaglandyn, wolnych rodników oraz tlenu azotu generują stres oksydacyjny wymierzony w komórki patogenu [21].

COX-2, której ekspresję reguluje NF- κ B, aktywuje prostaglandyny rdzeniowe E2 wpływające na wzmocnienie stymulacji bólowej z tkanek objętych stanem zapalnym. W badaniach z wykorzystaniem modelu stanu zapalnego, zastosowanie inhibitora rdzeniowego NF- κ B powoduje znaczną redukcję nadwrażliwości bólowej w testach allo-dynii mechanicznej i hiperalgezji termicznej [42].

Zdegranulowane komórki tuczne (mastocyty) oprócz cytokin wytwarzają także histaminę i serotoninę, które uwrażliwiają nocyceptory [24]. Serotonina wydzielona do blaszki właściwej ściany przewodu pokarmowego dyfunduje do zakończeń nerwowych w błonie podśluzowej i mięśniowej, gdzie w wyniku wychwytu zwrotnego ulega unieczynnieniu [39]. W odpowiedzi na stymulację β -adrenergiczną i muskarynową, czy też działanie toksyn bakteryjnych, w początkowych stadiach zapalenia nastę-

puje wzrost liczby komórek EC i nadmierne uwalnianie 5-HT stymulując funkcje motoryczne, wydzielnicze oraz pobudzające receptory [50]. U pacjentów z przewlekłym stanem chorobowym NZJ zaobserwowano natomiast upośledzenie mechanizmu wychwytu, zmniejszenie stężenia 5-HT oraz liczby komórek EC w ścianie przewodu pokarmowego [49]. Badania eksperymentalne wskazują, że szczególne znaczenie w powstawaniu nadwrażliwości trzewnej w przebiegu NZJ mają receptory 5-HT(3) oraz kanały TRPV1 [48].

Podobnie limfocyty T odgrywają istotną rolę w odpowiedzi bólowej przez uwalnianie neuroprzekaźników oraz neuropeptydów, takich jak: aminy katecholowe, acetylocholina, 5-HT i CGRP, a także neurotrofin, takich jak: czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor – NGF), czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotropic factor – BDNF) i neurotrofina 3 (NT-3). Wymienione białka neurotrofowe działają protekcyjnie wobec określonych grup neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz regulują plastyczność neuronalną.

NGF to troficzny czynnik wzrostu i różnicowania neuronów, syntetyzowany i uwalniany przez struktury docelowe neuronów współczulnych podczas fazy śmierci komórek, przyczynia się do przeżycia i wzrostu neuronów. BDNF reguluje syntezę dendrytyczną białek i uczestniczy w plastyczności synaptycznej. Czynniki neurotroficzne działają za pośrednictwem swoistych receptorów białkowych: NTRK1 dla NGF, który cechuje się wysokim powinowactwem i aktywnością kinazy tyrozynowej i TNFRSF1B, który należy do rodziny receptorów TNF, jest bardziej rozpowszechniony i wspólny dla wszystkich neurotrofin [59,72].

W razie uszkodzenia nerwu pod wpływem czynników zapalnych neurotrofiny modulują reakcję immunologiczną wiążąc się z receptorami obecnymi na limfocytach T i B, jak i granulocytach obojętnochłonnych, stymulując ich wzrost i różnicowanie [43] oraz uczestniczą w mediowaniu bólu, sensytyzacji centralnej i plastyczności synaptycznej w obrębie rdzenia kręgowego [64].

NGF w bólu neuropatycznym powoduje wzmocnienie impulsacji aferentnej z uszkodzonych tkanek [58,79]. W badaniach na zwierzętach zastosowanie przeciwciał przeciwko receptorowi IL-1 powodowało zmniejszenie miejscowego wytwarzania NGF [15]. Natomiast przedkliniczne i kliniczne badania BDNF wskazują na zmianę jego ekspresji pod wpływem stresu. Stopień zapalenia błony śluzowej w badaniach doświadczalnych koreluje z nasileniem objawów lękowych i mniejszą ekspresją BDNF na poziomie mRNA w obrębie hipokampa oraz zwiększonym stężeniem krążącego w surowicy TNF- α i białka kynureniny [57]. Badania kliniczne pacjentów z IBS wykazały, że chroniczny stres poprzez wzrost poziomu noradrenaliny uwrażliwia DRG i neurony swoiste w obrębie okrężnicy przez wzrost ekspresji NGF, natomiast blokowanie NGF czy też blokada receptorów dla NGF hamowała nadwrażliwość trzewną [80]. Jednak wykazano eksperymentalnie,

że NGF podane miejscowo może działać analgetycznie hamując ból przez prewencyjne działanie na reorganizację zakończeń włókien grupy A w warstwach istoty szarej rogów tylnych do blaszki II rdzenia kręgowego [38].

PODSUMOWANIE

Problemy diagnostyczne i terapeutyczne, powikłania ogólnoustrojowe, a także uciążliwe objawy upośledzające funkcjonowanie społeczne pacjentów z przewlekłymi nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit są przyczyną licznych prób wyjaśniania złożonych patomechanizmów choroby i poszukiwania nowych metod leczniczych. W sytuacji rosnącej częstości występowania NZJ, choroby przewlekłej z okresami remisji i zaostrzeń, ważne znaczenie mają także czynniki środowiska, dieta i styl życia, które powinny być uwzględniane w działaniach prewencyjnych.

Za utrzymanie i progresję przewlekłego stanu zapalnego odpowiadają liczne czynniki, w tym głównie nieprawidłowe funkcjonowanie unerwienia jelita ENS, zaburzona równowaga autonomicznego układu nerwowego, dysbioza flory bakteryjnej oraz wzmożona aktywacja układu immunologicznego. Komórki układu odpornościowego oraz wydzielane przez nie mediatory modulują przebieg reakcji bólowej, wpływają na rozwój nadpobudliwości i plastyczności zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego, generując bólową nadwrażliwość trzewną. W przewlekłym zapaleniu zmienia się integracja wewnętrzna organizmu oraz ulegają ograniczeniu pierwotne mechanizmy przeciwzapalne i przeciwbólowe, takie jak: analgetyczne działanie peptydów opiatowych i endorfin, zależne od pobudzenia osi HPA wydzielania glikokortykosteroidów, czy przeciwzapalny mechanizm cholinergiczny. Glikokortykosteroidy są endogennymi czynnikami obniżającymi stan zapalny, działają synergistycznie z IL-6, inaktywują makrofagi i monocyty, hamują wytwarzanie cytokin prozapalnych oraz zmniejszają liczbę limfocytów

T, obniżając ich zdolności do reakcji na antygeny i wytwarzania przeciwciał [10,14]. W odruchowym mechanizmie cholinergicznym czynniki uszkodzające aktywują włókna aferentne nerwu błędnego, które poprzez ośrodki centralne: jądro pasma samotnego, grzbietowe jądro ruchowe aktywują włókna eferentne nerwu błędnego oraz następnie twór siatkowaty i miejsce sinawe, modulując odpowiedź immunologiczną [60,69]. Wzmocniona impulsacja eferentna włókien przywspółczulnych i uwolniona ACh zmniejsza ekspresję TNF- α , cytokin prozapalnych IL-1 β , IL-6, IL-18 oraz pobudza uwalnianie przeciwpalnej IL-10 [35].

Rosnąca wiedza na temat zaburzonej kontroli neurologicznej jelita pozwala wnioskować, iż leczenie neuroprotekcyjne może być potencjalnie wykorzystywane w leczeniu przewlekłych stanów zapalnych redukując efekty destrukcji unerwienia przewodu pokarmowego.

Dolegliwości bólowe w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit mają charakter nocycyptywny i neuropatyczny. Zmiany morfologiczne i molekularne pobudzają nocycceptory, nieprawidłowości o charakterze neurodegeneracyjnym wpływają na motorykę i funkcje wydzielnicze. Dysfunkcja osi mózgowo-jelitowej oraz zmiany neuropatyczne powodują rozwój nadwrażliwości trzewnej, której może towarzyszyć allodynia i hiperalgezia.

Ból przewlekły jest chorobą samą w sobie, wymagającą wielokierunkowego postępowania terapeutycznego, a wnikliwa ocena charakteru bólu pozwala na dobór optymalnego leczenia.

Znajomość patomechanizmów chorób zapalnych jelit wpływa na efektywność terapeutyczną, a znajomość i świadomość czynników sprzyjających rozwojowi i nawrotom choroby daje możliwość planowania lepszej jakości życia pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahmad T., Tamboli C.P., Jewell D., Colombel J.F.: Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1533-1549
- [2] Al-Chaer E.D., Traub R.J.: Biological basis of visceral pain: recent developments. *Pain*, 2002; 96: 221-225
- [3] Bassotti G., Villanacci V., Antonelli E., Morelli A., Salerni B.: Enteric glial cells: new players in gastrointestinal motility? *Lab. Invest.*, 2007; 87: 628-632
- [4] Berthoud H.R., Neuhuber W.L.: Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton. Neurosci.*, 2000; 85: 1-17
- [5] Bibiloni R., Schiffrin E.J.: Intestinal Host-Microbe Interactions under Physiological and Pathological Conditions. *Int. J. Inflam.*, 2010; 2010: 1-8
- [6] Bielefeldt K., Davis B., Binion D.G.: Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2009; 15: 778-788
- [7] Bouin M., Lupien F., Riberdy M., Boivin M., Plourde V., Poitras P.: Intolerance to visceral distension in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome: an organ specific defect or a pan intestinal dysregulation? *Neurogastroenterol. Motil.*, 2004; 16: 311-314
- [8] Bueno L., Fioramonti J.: Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. *Gut*, 2002; 51 Suppl 1: i19-23
- [9] Cabarrocas J., Savidge T.C., Liblau R.S.: Role of enteric glial cells in inflammatory bowel disease. *Glia*, 2003; 41: 81-93
- [10] Calkosiński I., Dobrzyński M., Calkosińska M., Seweryn E., Bronowicka-Szydełko A., Dzierżba K., Ceremuga I., Gamian A.: Characterization of an inflammatory response. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2009; 63: 395-408
- [11] Cervero F.: Visceral pain-central sensitisation. *Gut*, 2000; 47 Suppl 4: iv56-57
- [12] Cesta M.F.: Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol. Pathol.*, 2006; 34: 599-608
- [13] Ciesielczyk K., Zurowski D., Nowak Ł., Thor P.J.: Vagal modulation of nociception in experimental model of visceral pain. *Folia Med. Cracov.*, 2008; 49: 79-89
- [14] Coutinho A.E., Chapman K.E.: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2011; 335: 2-13

- [15] Cunha T.M., Verri W.A. Jr, Silva J.S., Poole S., Cunha F.Q., Ferreira S.H.: A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 1755-1760
- [16] De Giorgio R., Camilleri M.: Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2004; 16: 515-531
- [17] De Giorgio R., Guerrini S., Barbara G., Stanghellini V., De Ponti F., Corinaldesi R., Moses P.L., Sharkey K.A., Mawe G.M.: Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1872-1883
- [18] Dinarello C.A.: The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002; 20 (5 Suppl 27): S1-13
- [19] Dobrogowski J., Zajączkowska R., Dutka J., Wordliczek J.: Patofizjologia i klasyfikacja bólu. *Polski Przegląd Neurol.*, 2011; 7: 20-30
- [20] Erridge C., Duncan S.H., Bereswill S., Heimesaat M.M.: The induction of colitis and ileitis in mice is associated with marked increases in intestinal concentrations of stimulants of TLRs 2, 4, and 5. *PLoS. One.*, 2010; 9: e9125
- [21] Fehrenbacher J.C., Burkey T.H., Nicol G.D., Vasko M.R.: Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta stimulate the expression of cyclooxygenase II but do not alter prostaglandin E2 receptor mRNA levels in cultured dorsal root ganglia cells. *Pain*, 2005; 113: 113-122
- [22] Fioramonti J., Bueno L.: Centrally acting agents and visceral sensitivity. *Gut*, 2002; 51 Suppl 1: i91-5
- [23] Furness J.B.: The enteric nervous system: normal functions and enteric neuropathies. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008; 20 Suppl 1: 32-38
- [24] Galli S.J., Nakae S., Tsai M.: Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 135-142
- [25] Gebhart G.F.: Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications IV. Visceral afferent contributions to the pathobiology of visceral pain. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2000; 278: G834-838
- [26] Geboes K., Collins S.: Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterol. Motil.*, 1998; 10: 189-202
- [27] Geboes K., Van Eyken P.: Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J. Clin. Pathol.*, 2009; 62: 201-205
- [28] Gershon M.D.: Behind an enteric neuron there may lie a glial cell. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 3386-3389
- [29] Gil K., Królczyk G., Kaszuba-Zwońska J., Zięba E., Thor P.J.: Przewlekła stymulacja nerwu błędnego zmniejsza liczbę komórek Cajala w jelicie grubym szczurów. *Folia Medica Cracoviensia*, 2004; 1-2: 81-90
- [30] Grover M., Drossman D.A.: Pain Management in IBD. *Inflamm. Bowel. Dis. Monit.*, 2009; 10: 1-10
- [31] Grundy D.: Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent. *Gut*, 2002; 51 Suppl 1: i2-5
- [32] Hansen M.B.: Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol. Res.*, 2003; 52: 1-30
- [33] Holzer P., Michl T., Danzer M., Jovic M., Schicho R., Lippe I.T.: Surveillance of the gastrointestinal mucosa by sensory neurons. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2001; 52: 505-21
- [34] Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y.: Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1beta expression in the brain and activates HPA axis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000; 279: R141-147
- [35] Jänig W., Khasar S.G., Levine J.D., Miao F.J.: The role of vagal visceral afferents in the control of nociception. *Prog. Brain Res.*, 2000; 122: 273-287
- [36] Kaser A., Zeissig S., Blumberg R.S.: Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? *Dig. Dis.*, 2010; 28: 395-405
- [37] Kaser A., Zeissig S., Blumberg R.S.: Inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010; 28: 573-621
- [38] Kosai K., Terayama R., Ikeda T., Uno T., Nishimori T., Takasaki M.: Local infusion of nerve growth factor attenuates myelinated nerve fiber sprouting into lamina II of the spinal dorsal horn and reduces the increased responsiveness to mechanical stimuli in rats with chronic constriction nerve injury. *J. Anesth.*, 2001; 15: 210-216
- [39] Kuramoto H., Kadowaki M., Sakamoto H., Yuasa K., Todo A., Shirai R.: Distinct morphology of serotonin-containing enterochromaffin (EC) cells in the rat distal colon. *Arch. Histol. Cytol.*, 2007; 70: 235-241
- [40] Laird J.M., de la Rubia P.G., Cervero F.: Excitability changes of somatic and viscerosomatic nociceptive reflexes in the decerebrate-spinal rabbit: role of NMDA receptors. *J. Physiol.*, 1995; 489: 545-555
- [41] Lakhan S.E., Kirchgessner A.: Neuroinflammation in inflammatory bowel disease. *J. Neuroinflammation*, 2010; 7:37: 1-12
- [42] Lee K.M., Kang B.S., Lee H.L., Son S.J., Hwang S.H., Kim D.S., Park J.S., Cho H.J.: Spinal NF- κ B activation induces COX-2 upregulation and contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Eur. J. Neurosci.*, 2004; 19: 3375-3381
- [43] Linker R., Gold R., Luhder F.: Function of neurotrophic factors beyond the nervous system: inflammation and autoimmune demyelination. *Crit. Rev. Immunol.*, 2009; 29: 43-68
- [44] Lix L.M., Graff L.A., Walker J.R., Clara I., Rawsthorne P., Rogala L., Miller N., Ediger J., Pretorius T., Bernstein C.N.: Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2008; 14: 1575-1584
- [45] Lomax A.E., Linden D.R., Mawe G.M., Sharkey K.A.: Effects of gastrointestinal inflammation on enteroendocrine cells and enteric neural reflex circuits. *Auton. Neurosci.*, 2006; 126-127: 250-257
- [46] Magro F., Vieira-Coelho M.A., Fraga S., Serrão M.P., Veloso F.T., Ribeiro T., Soares-da-Silva P.: Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2002; 47: 216-224
- [47] Marteau P., Lepage P., Mangin I., Suau A., Doré J., Pochart P., Seksik P.: Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004; 20 Suppl 4: 18-23
- [48] Matsumoto K., Lo M.W., Hosoya T., Tashima K., Takayama H., Murayama T., Horie S.: Experimental colitis alters expression of 5-HT receptors and transient receptor potential vanilloid 1 leading to visceral hypersensitivity in mice. *Lab. Invest.*, 2012; 92: 769-782
- [49] Mawdsley J.E., Rampton D.S.: Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, 2005; 54: 1481-1491
- [50] Mawe G.M., Collins S.M., Shea-Donohue T.: Changes in enteric neural circuitry and smooth muscle in the inflamed and infected gut. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2004; 16 Suppl. 1: 133-6
- [51] Mayer E.A., Tillisch K.: The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 2011; 62: 381-396
- [52] Mazelin L., Theodorou V., More J., Fioramonti J., Bueno L.: Protective role of vagal afferents in experimentally-induced colitis in rats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1998; 73: 38-45
- [53] Mertz H.: Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut*, 2002; 51 Suppl. 1: i29-33

- [54] Monteleone G., Fina D., Caruso R., Pallone F.: New mediators of immunity and inflammation in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.*, 2006; 22: 361-364
- [55] Ness T.J., Gebhart G.F.: Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudodistinctive reflexes in the rat. *Brain Res.*, 1988; 450: 153-169
- [56] Nieuwenhuis E.E.S., Escher J.C.: Early onset IBD: what's the difference? *Dig. Liver Dis.*, 2008; 40: 12-15
- [57] O'Mahony S.M., Hyland N.P., Dinan T.G., Cryan J.F.: Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011; 214: 71-88
- [58] Ozaki Y., Kitamura N., Tsutsumi A., Dayanithi G., Shibuya I.: NGF-induced hyperexcitability causes spontaneous fluctuations of intracellular Ca^{2+} in rat nociceptive dorsal root ganglion neurons. *Cell Calcium*, 2009; 45: 209-215
- [59] Patapoutian A., Reichardt L.F.: Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2001; 11: 272-280
- [60] Pavlov V.A., Tracey K.J.: Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem. Soc. Trans.*, 2006; 34: 1037-1040
- [61] Polišńska B., Matowicka-Karna J., Kemona H.: The cytokines in inflammatory bowel disease. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2009; 18: 389-394
- [62] Sandkühler J.: Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol. Rev.*, 2009; 89: 707-758
- [63] Sasselli V., Pachnis V., Burns A.J.: The enteric nervous system. *Dev. Biol.*, 2012; 366: 64-73
- [64] Siniscalco D., Giordano C., Rossi F., Maione S., de Novellis V.: Role of neurotrophins in neuropathic pain. *Curr. Neuropharmacol.*, 2011; 9: 523-529
- [65] Sobieszczkańska B.M.: The influence of intestinal dysbiosis on human's health. *Gastroenterol. Pol.*, 2008; 15: 287-290
- [66] Takahashi T.: Mechanism of interdigestive migrating motor complex. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2012; 18: 246-257
- [67] Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F.: Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut.*, 2004; 53: 1-4
- [68] Thia K.T., Loftus E.V. Jr, Sandborn W.J., Yang S.K.: An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103: 3167-3182
- [69] Tracey K.J.: Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 289-296
- [70] Tsironi E., Feakins R.M., Probert C.S., Rampton D.S., Phil D.: Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladesh in East London, United Kingdom. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004; 99: 1749-1755
- [71] Tsuji M., Suzuki K., Kinoshita K., Fagarasan S.: Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis. *Semin. Immunol.*, 2008; 20: 59-66
- [72] Urbaniak A.: p75NTR receptor- role in cell growth and apoptosis. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2012; 66: 304-310
- [73] asina V., Barbara G., Talamonti L., Stanghellini V., Corinaldesi R., Tonini M., De Ponti F., De Giorgio R.: Enteric neuroplasticity evoked by inflammation. *Auton. Neurosci.* 2006; 126-127: 264-272
- [74] Villanacci V., Bassotti G., Nascimbeni R., Antonelli E., Cadei M., Fisogni S., Salerni B., Geboes K.: Enteric nervous system abnormalities in inflammatory bowel diseases. *Neurogastroenterol Motil.*, 2008; 20: 1009-1016
- [75] Wallace J.L., Ma L.: Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2001; 226: 1003-1015
- [76] Watkins L.R., Maier S.F.: Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 139-155
- [77] Weissman-Fogel I., Dashkovsky A., Rogowski Z., Yarnitsky D.: Vagal damage enhances polyneuropathy pain: additive effect of two algogenic mechanisms. *Pain*, 2008; 138: 153-162
- [78] Willert R.P., Woolf C.J., Hobson A.R., Delaney C., Thompson D.G., Aziz Q.: The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology*, 2004; 126: 683-692
- [79] Wilson-Gerwing T.D., Stucky C.L., McComb G.W., Verge V.M.: Neurotrophin-3 significantly reduces sodium channel expression linked to neuropathic pain states. *Exp. Neurol.*, 2008; 213 :303-314
- [80] Winston J.H., Xu G.Y., Sarna S.K.: Adrenergic stimulation mediates visceral hypersensitivity to colorectal distension following heterotypic chronic stress. *Gastroenterology*, 2010; 138: 294-304
- [81] Wood J.D., Alpers D.H., Andrews P.L.: Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut.*, 1999; 45 Suppl 2: II6-II16
- [82] Wood J.D.: Enteric nervous system neuropathy: repair and restoration. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2011; 27: 106-111

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesu.